

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques MAIGNE

Né le 29 Avril 1912 à Saint-Martial-de-Djaffar (Tunisie)

Etude
sur le Métabolisme
des Vitamines

Président : M. LOEPER, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1938

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques MAIGNE

Né le 29 Avril 1912 à Saint-Martial-de-Djaffar (Tunisie)

Etude sur le Métabolisme des Vitamines

Président : **M. LOEPER**, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1938



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	LÉON BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.	N.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.	LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance.	CARNOT.
Clinique des maladies des enfants.	CLERC.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	Marcel LABBÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEREBoullet.
Clinique des maladies du système nerveux.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies infectieuses.	H. CLAUDE.
Clinique chirurgicale.	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique.	GUILLAIN.
Clinique urologique.	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements.	CUNÉO.
Clinique gynécologique.	GOSSET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	GRÉGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale.	LENORMANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	TERRIEN.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	MARION.
Clinique propédeutique.	LÉVY-SOLAL.
Clinique de la Tuberculose.	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	JEANNIN.
Clinique cardiologie.	MOCQUOT.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale.	OMBRÉDANNE.
Professeurs sans chaire.	RATHERY.
	LEMAÎTRE.
	Pierre DUVAL.
	M. VILLARET.
	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
BULLIARD	Histologie.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	OBERLING	Anatomie pathologique.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	RENARD	Ophthalmologie.
GAYET	Physiologie.	RICHEL	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LEROUX	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	PHILIBERT	Bactériologie.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROcq.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		HEITZ-BOYER. .	
DUVOIR.		MOURE.	
LIAN.		QUENU.	
PASTEUR-VAL-		SCHWARTZ. . . .	
LERY-RADOT.		VELTER.	
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUFFE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE,

A MA MÈRE,

A MES FRÈRES ET SŒURS,

*En témoignage de toute mon af-
fection.*

AUX MIENS.

A MES AMIS.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER,

Professeur de Clinique Médicale,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de nos remercie-
ments.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU,
Chirurgien de l'Hôpital Cochin.

Nous le prions d'accepter l'hommage de notre reconnaissance pour l'accueil si aimable qu'il nous a toujours réservé.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BÉNARD,
Médecin de l'Hôpital Laënnec.

Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HOVELACQUE,

qui a bien voulu nous faire bénéficier de son enseignement dans son Laboratoire d'Anatomie. Témoignage de gratitude.



AU DOCTEUR LAFITTE,
ancien Chef de Clinique à la Faculté.

*En témoignage de reconnaissance
pour l'intérêt qu'il nous a toujours
porté.*

AU DOCTEUR Et. BERNARD,
ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Chirurgien Assistant à l'Hôpital Saint-Joseph.

*En reconnaissance de l'amitié
qu'il nous a si souvent témoignée.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages et Externat.

Monsieur le Professeur ACHARD,

Monsieur le Professeur OMBRÉDANNE,

Monsieur le Professeur FIESSINGER,

Monsieur le Professeur SCHWARTZ,

Monsieur le Professeur CHEVASSU,

Monsieur le Professeur CUNÉO,

Monsieur le Docteur R. BÉNARD,

Monsieur le Docteur CELICE,

Monsieur le Professeur JEANNIN.

INTRODUCTION

Le problème des vitamines a complètement changé d'aspect depuis quelques années. Les vitamines ne représentent plus un « indéterminé alimentaire » dont on ignorait tout, la nature chimique, le rôle, l'importance quantitative et le mode d'action.

Actuellement, la constitution des vitamines les plus importantes est connue exactement. La détermination de leur nature chimique a entraîné la possibilité de dosages, dont les résultats sont plus précis que les tests biologiques; ce sont ces dosages qui ont permis d'entreprendre l'étude de la nutrition vitaminée de l'organisme. On connaît aujourd'hui, pour un certain nombre d'entre elles, la destinée de ces substances dans les tissus, leur répartition dans les différents organes, et les modalités de leur élimination. Ces données, en se précisant, prennent une importance de plus en plus grande, car seules, elles peuvent nous renseigner sur la signification exacte des vitamines, aussi bien dans les diverses conditions physiologiques que dans les avitaminoses frustes.

Les connaissances actuelles concernant le métabolisme vitaminique ne sont cependant pas encore complètes et n'ont acquis un développement suffisant que pour quelques vitamines particulièrement bien connues, tout spécialement pour les vitamines A et C. On possède ensuite des notions assez précises sur les

vitamines B et D, mais certains points, en ce qui les concerne, n'ont pas été élucidés. Quant aux autres vitamines, dont la constitution chimique est encore inconnue, nous les laisserons complètement de côté dans cette étude; on ne peut guère parler actuellement de leur métabolisme, puisque l'existence autonome de certaines d'entre elles est encore douteuse.

On tend de plus en plus aujourd'hui à rapprocher les vitamines des hormones. La signification générale de ces deux catégories de corps est essentiellement identique: ce sont des excitants de certaines activités cellulaires et organiques. La seule différence est que les vitamines sont d'origine exogène, alors que les hormones sont produites dans l'organisme même. Cette opposition est d'ailleurs très relative. Nous verrons, en effet, que la vitamine C peut être synthétisée par le foie de certaines espèces animales, alors que l'homme et des animaux tels que le cobaye doivent puiser cette substance toute faite dans l'alimentation. D'autre part, l'organisme humain est capable de transformer, en principes actifs, les provitamines A et D qui ne sont pas directement utilisables. Quant aux hormones proprement dites, elles acquièrent bien leur constitution définitive dans l'organisme, mais la synthèse de leur noyau chimique fondamental ne peut s'effectuer dans les tissus; ainsi un apport alimentaire de tyrosine est nécessaire pour la production de l'adrénaline et de la thyroxine, et le cholestérol, entrant dans la constitution des hormones génitales, doit probablement aussi venir de l'alimentation.

Tout ceci permet de dire que l'on est en droit de

parler du métabolisme des vitamines, du cycle de leurs transformations dans l'organisme, au même titre d'ailleurs que pour les hormones. Il est certain qu'une telle étude, lorsqu'on possédera toutes les données nécessaires, sera susceptible de nous éclairer, non seulement sur les maladies par carence, mais aussi sur de nombreux états morbides dont les rapports avec les vitamines sont encore actuellement obscurs.

CHAPITRE PREMIER

METABOLISME DE LA VITAMINE A.

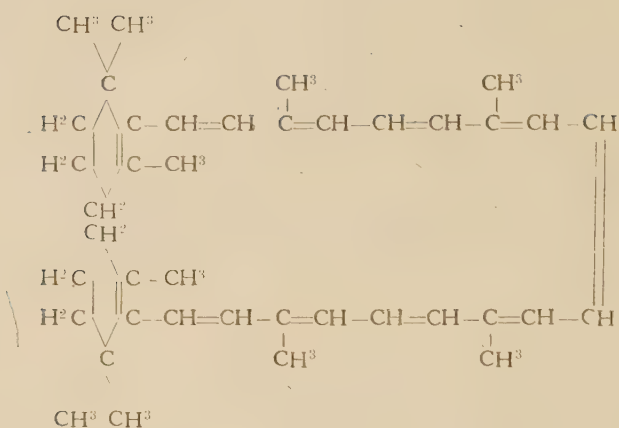
On sait aujourd'hui que la vitamine A ne se trouve que dans les tissus animaux, et que l'action vitaminique des végétaux est due à la présence de provitamines, inactives en soi, et représentées avant tout par le β carotène.

La vitamine A ne correspond plus, de ce fait, à la définition générale des vitamines, d'après laquelle seuls les végétaux auraient le pouvoir de synthétiser ces substances.

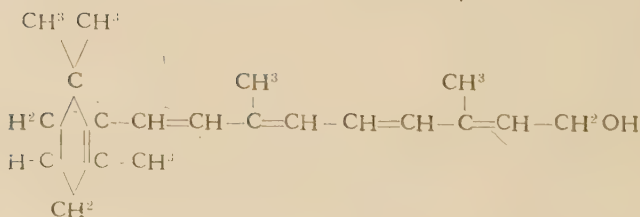
Cette synthèse de la vitamine A, effectuée par les tissus animaux aux dépens des provitamines, constitue l'un des points importants de son métabolisme, car la ration alimentaire en facteur A est représentée en grande partie par les provitamines, dont le règne végétal est abondamment pourvu.

C'est dans le foie que se fait cette transformation, par scission d'une molécule de β carotène, et fixation d'une molécule d'eau sur chacune des deux moitiés symétriques de ce corps, ce qui fait apparaître deux molécules de vitamine A. Les autres carotènes, α et γ , de structure asymétrique, sont moins actifs.

Les formules ci-dessous rendent compte de ces faits:



β Carotène.



Vitamine A.

Voici comment, d'après les travaux de Moore, de Debré et de Busson, de Chevalier et de Choron, on peut se représenter aujourd'hui la répartition et le cycle de la vitamine A dans l'organisme:

L'alimentation apporte journellement, soit de la vitamine A proprement dite, soit du carotène. Absor-

bées par l'intestin, ces deux substances sont retenues par le foie. La vitamine A est directement emmagasinée, et le carotène, avant d'être mis en réserve, se trouve d'abord transformé en vitamine. La capacité de transformation qu'exerce le foie sur le carotène est variable suivant les espèces animales et aussi selon les individus; ainsi cette capacité, très élevée chez l'homme et chez la plupart des animaux de laboratoire, peut être presque nulle dans certaines races de cobayes.

On admet que les 9/10 environ de la teneur totale de l'organisme en vitamine A sont constitués par la réserve hépatique. Le reste est dans le poumons, dans le rein, dans l'hypophyse, dans la rétine et dans le sang. Voici à cet égard quelques chiffres; les valeurs étant données tantôt en mgr., tantôt en unités internationales, nous indiquons l'équivalence des deux modes de notation: 1 unité internationale = 0,0006 mgr. exprimé en β carotène.

Foie.	220 U.I. par gr.
Poumon.	5 U.I.
Rein.	5 U.I.
Hypophyse ..	0,0022 mgr. par gr.
Rétine	0,022

(D'après Moore.)

Sang humain. 0,0001 à 0,0027 mgr. par litre.

(D'après Kauffmann et Drigalski.)

Il est intéressant de mettre en parallèle la haute teneur du foie en vitamine A et sa présence dans le sang. On calque assez volontiers le cycle de cette vitamine sur celui du glucose, bien que la comparai-

son n'ait qu'une valeur relative. C'est la mise en réserve hépatique qui est le point commun. A partir de là, il se fait probablement une mise en liberté continue de vitamine, proportionnelle aux besoins des tissus. Le sang constitue à cet égard le lieu de passage entre le foie et les divers organes; c'est ainsi qu'on a constaté une véritable hypervitaminémie, correspondant à l'appauvrissement parallèle du foie, après excitation du pneumogastrique ou sous l'action des anesthésiques volatils. D'autre part, Schneider et Widmann, n'ont pu déceler la vitamine A que dans le sérum, à l'exclusion des éléments figurés du sang, ce qui prouve bien qu'elle ne fait que passer dans le liquide circulant.

La présence de vitamine A dans la rétine a un sens très particulier, car dans cet organe il semble bien qu'elle joue un rôle autonome, en intervenant dans la régulation de la vision.

Quant à l'hypophyse, sa teneur en vitamine A possède une signification encore obscure.

Enfin, la présence de cette substance dans le rein et dans le poumon nous amène à envisager son élimination. La vitamine A n'a pas pu être décelée dans l'urine normale. Nous verrons plus loin que la grossesse fait exception à cet égard. On ne sait donc pas de façon précise par quelles voies ni sous quelles formes elle se trouve éliminée. Sa présence dans le rein tend cependant à faire supposer qu'elle subit une transformation au niveau de cet organe et s'élimine dans l'urine sous une forme dégradée. D'autre part, Binet et Ungar ont pensé qu'elle était arrêtée dans le poumon et subissait dans cet organe une désintégra-

tion. En définitive, on ne connaît bien qu'une seule voie d'élimination de la vitamine A, c'est le lait.

Nous reviendrons sur ces questions à propos du métabolisme des vitamines pendant et après la gestation.

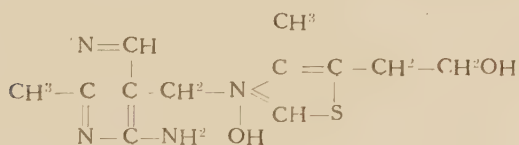
CHAPITRE II

METABOLISME DES VITAMINES B1 ET B2

Si nos connaissances concernant le cycle de la vitamine A dans l'organisme sont assez complètes, elles le sont bien moins pour les deux vitamines B. Nous allons indiquer rapidement les données acquises à leur sujet.

Vitamine B1.

C'est la vitamine antibériberique, ou facteur anti-névritique. Au point de vue chimique, c'est l'aneurine:



Cette vitamine doit être fournie aux organismes animaux directement sous cette forme; autrement dit, il n'existe pas ici de provitamine, subissant dans l'organisme une transformation.

Il n'y a guère que l'alimentation végétale qui puisse procurer des quantités suffisantes de vitamine B1 (graines entières de céréales, chou, carotte, laitue,

etc.). Parmi les produits animaux, l'œuf et le foie en contiennent, mais à un taux très faible.

Que devient cette vitamine dans l'organisme après avoir été absorbée au niveau de l'intestin? On ne le sait pas de façon précise. Westenbrinck a étudié la répartition de cette substance dans les divers tissus, chez le pigeon et chez le rat, mais ces résultats n'apportent aucun renseignement vraiment intéressant. Chez le pigeon, c'est le tissu musculaire strié qui en est le plus abondamment pourvu, puis viennent le foie, le cœur et le cerveau. Chez le rat, le foie, le rein et le cœur sont les organes les plus riches, le cerveau occupe une place intermédiaire, viennent ensuite le muscle, le poumon, la rate, l'estomac et l'intestin.

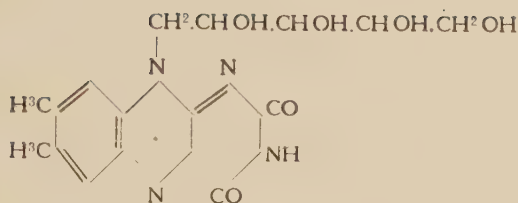
Westenbrinck pense que le principal lieu d'utilisation est le cerveau, et d'une façon générale le tissu nerveux. Rappelons à ce propos que Minz a pu démontrer la mise en liberté de vitamine B1 dans le nerf, à la suite de son excitation électrique.

Rien n'indique jusqu'ici qu'il existe une mise en réserve de cette vitamine dans un organe.

On sait par contre que l'homme en élimine une quantité relativement importante, que l'on trouve dans l'urine à la dose de 12 à 35 unités internationales par 24 h., selon Harris et Léong, soit 0,024 à 0,070 mgr. de chlorhydrate d'aneurine.

Vitamine B2.

La vitamine B2 est le facteur antipellagreux qui est représenté par la lactoflavine:



Nous sommes un peu mieux renseignés sur la répartition de cette vitamine dans les tissus animaux, mais son cycle n'est pas encore élucidé. Voici, selon Gourevitch, la distribution de la vitamine B2 chez le rat :

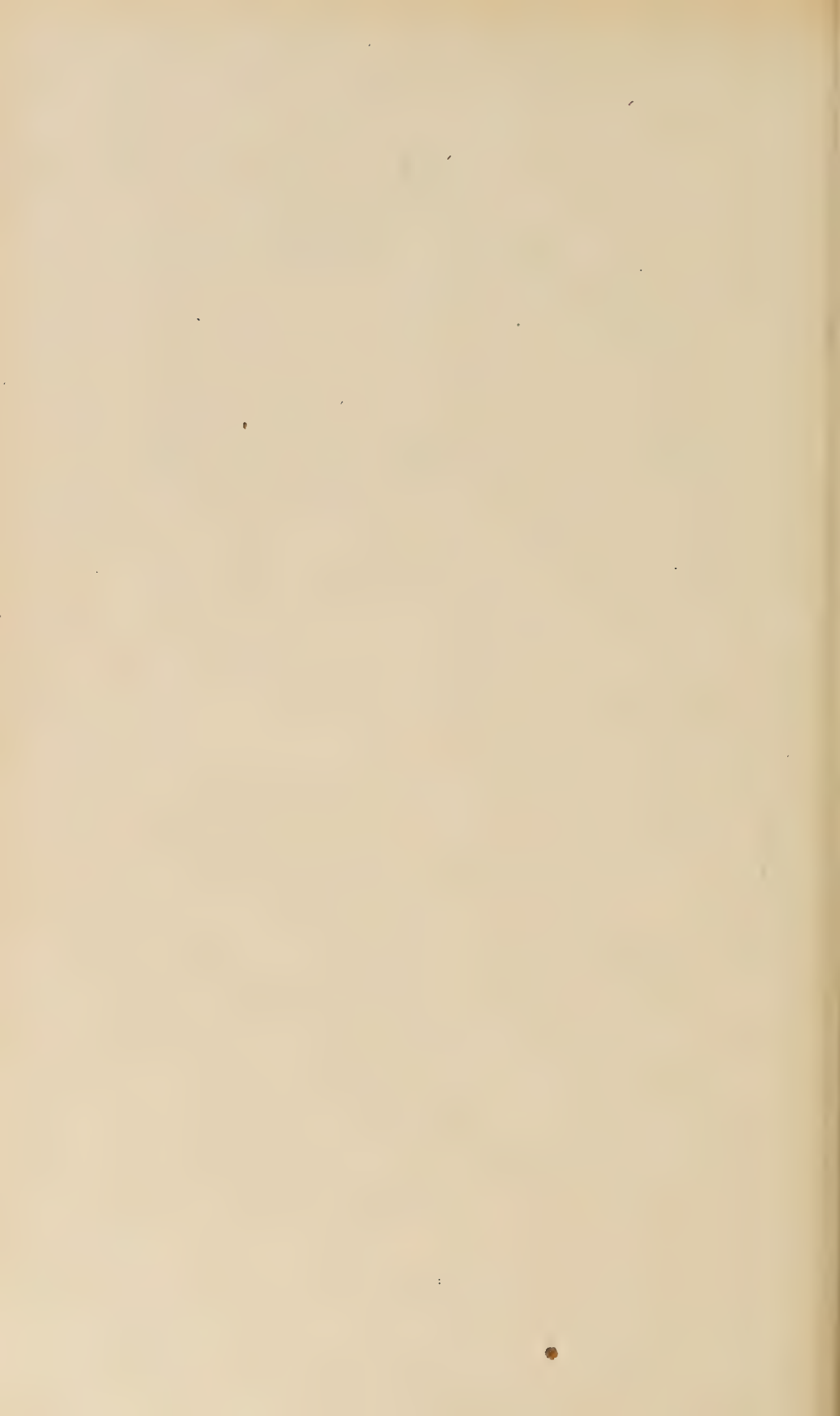
Rein.	0,0178 mgr. par gr. de tissu frais.	
Foie.	0,0175	—
Cœur.	0,0103	—
Diaphragme. . .	0,0047	—
Rate.	0,0023	—
Muscle squelettique.	0,001	—

Chez l'homme, les données suivantes ont été recueillies :

Urine. 0,073 mgr. par litre.
(D'après Wagner-Jauregg et Wollschitt.)

Cerveau. 0,002 mgr. par gr.
(D'après Euler, Adler et Schlatzer.)

Donc, tout ce qu'on peut dire actuellement, c'est que la vitamine B2 s'accumule plus volontiers dans certains organes, mais sans qu'on puisse savoir si c'est son lieu d'utilisation ou de mise en réserve, et qu'elle s'élimine au moins en partie par l'urine.

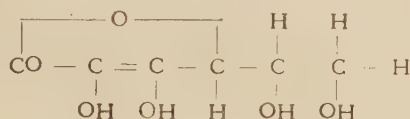


CHAPITRE III

METABOLISME DE LA VITAMINE C.

La vitamine C est actuellement la mieux connue.

Du point de vue chimique, c'est l'acide ascorbique, découvert par Szent-Györgyi:



De nombreuses méthodes, physiques et chimiques, en permettant sa détection et son dosage dans les différents tissus, ont permis par là même d'étudier son assimilation, sa répartition et son rôle dans l'organisme, enfin son élimination.

Il y a lieu tout d'abord de remarquer que les animaux, en ce qui concerne leurs besoins en vitamine C, doivent être divisés en deux groupes.

Les uns sont dits carençables, car ils ne peuvent effectuer dans leurs organes la synthèse de l'acide ascorbique qui doit leur être fourni tout élaboré. A ce groupe appartiennent le singe et le cobaye; l'organisme humain, lui aussi, est exclusivement tributaire de la vitamine C contenue dans les aliments. Une réserve devrait être faite, selon certains auteurs,

pour le nourrisson qui serait capable de fabriquer son acide ascorbique; nous y reviendrons plus loin.

Le second groupe, de beaucoup le plus nombreux, comprend les animaux qui synthétisent leur vitamine C; c'est ainsi que presque tous les mammifères, les oiseaux également, ne sont pas carençables.

Bien entendu, le cycle anabolique est foncièrement différent dans les deux cas. Dans le premier, tout l'acide ascorbique est d'origine exogène, et son taux dans les organes est fonction de l'importance de l'apport alimentaire. Dans le second cas, l'acide ascorbique étant élaboré dans certains tissus, et probablement dans la cortico-surrénale surtout, son taux reste fixe indépendamment de l'alimentation; ce taux, comme l'ont montré Giroud et ses collaborateurs, est tout à fait caractéristique pour chaque organe, quelle que soit l'espèce animale envisagée.

Même chez les animaux carençables et carencés, la diminution de l'acide ascorbique s'effectue dans les organes parallèlement à leur taux normal; c'est-à-dire que même dans les carences extrêmes ce seront les organes normalement les plus riches qui en contiendront le plus.

Giroud a beaucoup insisté sur cette spécificité du taux de l'acide ascorbique, et en dressant un inventaire complet de la teneur en vitamine C de tous les tissus, a mis en lumière l'affinité très grande de l'acide ascorbique pour certaines glandes endocrines et pour les glandes génitales en particulier. Nous reviendrons sur ce point dans un chapitre ultérieur.

Voici les chiffres concernant les espèces non caren-

cables, et donnant la teneur en acide ascorbique des organes les plus riches:

Cortex surrénal	200 mgr. pr. 100 gr. de tissu.	
Medullo-surrénale.	150	—
Hypophyse lobe antér.	150	—
Hypophyse lobe inter.	200	—
Corps jaune.	120	—
Ganglion lymphatique	50	—
Rate	30	—
Foie.	30	—
Poumon.	20	—
Rein.	10	—
Sang	0,2 par litre.	

Ces valeurs sont donc les mêmes pour toutes les espèces animales qui synthétisent leur vitamine C; tout au moins ne peuvent-elles varier que dans une mesure très réduite.

Chez l'homme, par contre, ces chiffres sont toujours très inférieurs et se placent, entre les valeurs ci-dessus que l'on est en droit de considérer comme normales, puisqu'elles ne sont sous la dépendance d'aucun facteur exogène, et celles que l'on constate chez le cobaye carencé. Ainsi dans la surrénale de l'homme, on trouve 20 mgr. d'acide ascorbique pour 100 gr. de tissu, dans l'hypophyse 35 mgr., dans le foie 8 mgr., et dans le poumon 2 mgr.

Ces constatations ont fait dire à Giroud que les besoins de l'homme en acide ascorbique ne sont pas couverts par son alimentation.

Dans les milieux liquides de l'organisme, et en dehors du sang dans lequel sa concentration exacte

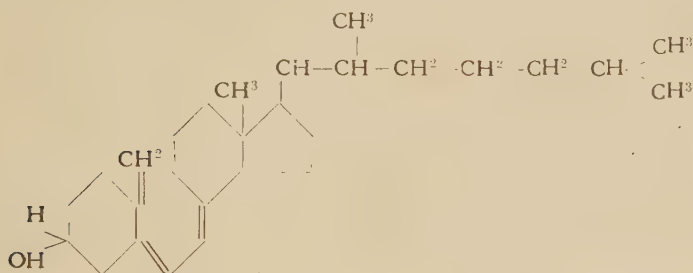
est encore discutée, ce corps a été trouvé dans le liquide céphalo-rachidien au taux de 7 à 14 mgr. par litre. L'acide ascorbique s'élimine enfin par l'urine, selon un rythme qui dépend, chez les animaux carençables et chez l'homme, de l'importance de l'apport alimentaire: 30 mgr. par litre d'après Bezsonoff, 50 mgr. par jour d'après Drigalski, pour un sujet normal. En cas de régime carencé, l'élimination tombe et le dosage de l'acide ascorbique urinaire constitue de ce fait un excellent test de carence en vitamine C. Chez les animaux qui synthétisent cette vitamine, tout l'acide ascorbique alimentaire est éliminé par les urines.

La répartition de l'acide ascorbique dans les organes peut-elle donner des indications sur une éventuelle mise en réserve de cette substance? D'après Leblond, il ne le semble pas: la forte teneur de certains tissus en acide ascorbique indiquerait seulement de leur part une plus grande activité fonctionnelle. Néanmoins, Zilva pense que les surrénales pourraient constituer une réserve de ce corps.

CHAPITRE IV

METABOLISME DE LA VITAMINE D.

Après plusieurs années de controverses, on a enfin résolu le problème de la vitamine D naturelle. Celle-ci est, non pas l'ergostérol irradié ou calciférol, mais le produit d'irradiation du déhydro-7,8 cholestérol, dont la constitution est la suivante:



Il y a lieu pour la vitamine D, comme pour la vitamine A, d'envisager une provitamine, qui est justement le déhydro-7,8 cholestérol, alors que la vitamine proprement dite en est le produit d'irradiation. Les deux sont fournies entièrement par l'alimentation, la provitamine devant, pour être utilisée, subir l'action des radiations dans l'organisme lui-même.

Disons tout de suite que le problème du cycle de la provitamine et de la vitamine D dans l'organisme est

assez peu avancé. Le métabolisme de la provitamine D est lié à celui des stérols et le métabolisme des stérols est l'un des plus complexes qui soient. On a tout lieu de penser que les stérols de l'organisme sont tous d'origine exogène, et que le noyau de phénanthrène qui en est la base ne peut être élaboré par les tissus animaux. On sait d'autre part, que ce noyau de phénanthrène, support de la vitamine D, est le support également d'un certain nombre d'hormones, en particulier de la folliculine, de la progestine, de l'androstérone et de la cortine. Il est donc très vraisemblable que le métabolisme de la vitamine D soit intimement lié à celui de ces hormones, comme à celui du cholestérol en général.

Nous laisserons de côté cet aspect du problème qui nous entraînerait trop loin du métabolisme vitamini-que envisagé. Nous avons vu, en définitive, que l'alimentation apportait, d'une part de la vitamine D, directement utilisable, d'autre part de la provitamine D, non irradiée. Dans le premier cas, la substance, déjà active, peut être transportée par le sang au niveau des tissus où elle doit être utilisée, ou mise en réserve. Dans le second cas, la substance doit d'abord être portée dans les tissus où elle peut subir l'action des rayons ultra-violets.

Ces tissus sont représentés avant tout par la peau, dont la teneur en facteur D est très élevée, d'autant que Mme Randoin, puis Guggisberg, ont montré que la peau n'était pas seulement un lieu de transformation de la provitamine, mais aussi de mise en réserve de vitamine irradiée.

Voici quelques chiffres, d'après Windaus, donnant

la teneur en vitamine et provitamine de la peau de quelques animaux :

Veau	0,68 mgr. pour 100 gr.
Souris	0,87.
Rat.	1,5 à 2,3.
Porc	2,9 à 5,9.

Ce sont des taux considérables, si l'on considère que le cerveau contient 0,016 mgr. pour 100 gr., le poumon 0,025 mgr., le cœur 0,032.

On suppose que la peau ne constitue pas le seul lieu de transformation et de mise en réserve de vitamine D. Selon Guggisberg, le foie des divers animaux en contiendrait des réserves importantes. Néanmoins, on ne possède guère de renseignements sur la vitamine D du foie chez les mammifères; on sait, bien entendu, que le foie de certains poissons est extrêmement riche en cette substance, mais nous n'avons pu trouver aucune donnée à ce sujet, sur les vertébrés supérieurs. Enfin, d'après une hypothèse de Mai, la provitamine pourrait effectuer son irradiation dans l'intimité même des tissus, du fait de l'action de certaines radiations endogènes, telles que les rayons mitogénétiques. Cette hypothèse n'a reçu jusqu'à présent aucune confirmation.

En attendant, nous devons mettre en relation étroite le métabolisme de la vitamine D et l'action des rayons solaires. Un individu qui serait soustrait à l'action de ces rayons, devrait recevoir toute sa ration en vitamine D déjà irradiée. Comme cette ration est assez élevée, de l'ordre de 3.000 unités par jour d'après Glanzmann, aucune alimentation ne pourrait y suf-

fire. Par contre, la provitamine, plus abondamment fournie par l'alimentation, est presque toujours suffisante si l'individu reçoit une quantité normale de radiations.

L'élimination de la vitamine D est aujourd'hui totalement inconnue. Nous n'avons trouvé aucune donnée, ni sur sa présence dans l'urine, ni sur son élimination dans d'autres liquides de sécrétions; on n'a même pas, jusqu'ici, constaté son existence dans le sang.

CHAPITRE V

LE METABOLISME DES VITAMINES EN RAPPORT AVEC LA GESTATION.

On sait à quel point la gestation bouleverse le métabolisme de la mère. Ces bouleversements peuvent se comprendre, au point de vue finaliste, par la nécessité de fournir au fœtus un certain nombre de substances plastiques et catalytiques, et ils s'expliquent par les influences humorales qu'exerce sur la mère la présence du placenta, des annexes fœtales et de l'embryon lui-même.

De nombreux faits, mis en évidence pendant ces dernières années, permettent d'étudier les modalités des perturbations du métabolisme des vitamines, au cours de la grossesse, au moment de l'accouchement et pendant la lactation.

Vitamine A.

Tous les auteurs ont constaté un appauvrissement considérable de l'organisme de la gestante en vitamine A.

Wendt a constaté sa diminution dans le sang, et même sa disparition dans 15 % des cas. Gaehtgens a repris cette étude et a conclu que la valeur moyenne de la vitaminémie A était en effet notablement plus

basse qu'en dehors de la gestation. Green a eu l'occasion de doser la vitamine A dans le foie de femmes mortes d'infection puerpérale, et a constaté l'extrême pauvreté de cet organe par rapport aux chiffres normaux. Guggisberg, enfin, a publié des observations cliniques tendant à montrer qu'une carence relative en vitamine A existe pendant la gestation; l'héméralopie, certains cas de vomissements et d'autres phénomènes toxiques, seraient attribuables, selon lui, à cette carence.

On a voulu rattacher cette diminution du taux de la vitamine A, qui semblait excessive par rapport aux besoins fœtaux, à une insuffisance de transformation du carotène en vitamine. Mais l'étude de l'élimination urinaire de la vitamine A montre que cette hypothèse ne suffit pas à expliquer les perturbations de ce métabolisme; en effet, alors que cette vitamine fait toujours défaut dans les urines, 70 % des femmes présentent une vitaminurie très nette pendant la grossesse.

Quoi qu'il en soit, l'appauvrissement du foie est progressif pendant la gestation et atteint son maximum au moment du terme. Parallèlement, le foie du fœtus s'enrichit et il contient à la naissance des réserves importantes de ce corps.

Pendant la lactation, la mère dépense encore d'assez grandes quantités de vitamine A par la sécrétion lactée, mais ces dépenses paraissent moins importantes; en effet, le colostrum est plus riche en vitamine A que le lait. Cependant les femmes qui allaitent et les gestantes doivent bénéficier d'un régime alimentaire particulièrement riche en vitamine A pour prévenir les phénomènes de carence.

Vitamines B.

Les connaissances concernant les modifications du cycle de ces vitamines au cours de la gestation sont tout à fait insuffisantes.

On sait que la rate gestante a besoin d'un apport de vitamine B1; trois à cinq fois plus grand que ne le comporte son régime habituel. On a remarqué au Japon que le béri-béri était particulièrement fréquent pendant la grossesse. Enfin, d'après Stahler, certaines formes de polynévrite gravidique seraient dues à une carence en vitamine B1.

Quant à la destinée de cette substance, que l'organisme maternel réclame ainsi en quantité plus grande, on ne sait rien de certain. On ne connaît pas de réserves chez le fœtus; il est néanmoins vraisemblable que l'édification de son système nerveux absorbe la majeure partie de ce surplus.

Pour ce qui est de la vitamine B2, les données sont encore plus incomplètes; on sait seulement qu'il s'en élimine une partie par la sécrétion lactée. La vitamine B1 passe aussi dans le lait, à raison de 100 à 200 unités par litre.

Vitamine C.

C'est encore l'étude de la vitamine C qui offre le plus d'intérêt. Il semble, en effet, que cette vitamine joue un rôle extrêmement important dans l'activité fonctionnelle de l'ovaire.

Nous avons déjà vu l'affinité très spéciale de l'acide ascorbique pour les glandes endocrines, et particulièrement pour le corps jaune ovarien qui est l'un des

organes les plus riches en cette substance: Or les travaux de Giroud et de ses collaborateurs ont montré que la teneur en vitamine C du corps jaune variait selon la phase du cycle menstruel à laquelle on l'envisageait; c'est ainsi que sa concentration en acide ascorbique est environ cinq fois plus grande en période de maturité qu'à la phase de régression:

Corps jaune en maturité. . . 1,4 mgr. d'ac. asc. par gr.
Corps jaune en involution. 0,23 mgr.

Au cours de la gestation également, les modifications de ce taux sont très marquées; les dosages effectués dans le corps jaune aux différentes étapes de la grossesse montrent que la concentration maxima est atteinte aux environs du troisième mois; on sait que c'est à cette période justement que le corps jaune exerce son maximum d'activité:

Au 2^e mois de la gestation: 1,26 mgr. d'ac. asc. par gr.
Au 3^e mois 1,72 mgr.
Au 6^e mois 1,52 mgr.
Au 9^e mois 1,36 mgr.

Ce parallélisme entre la teneur en vitamine C du corps jaune et son activité hormonale donne bien à penser qu'il y a une relation physiologique étroite entre ces deux phénomènes, et que l'acide ascorbique est nécessaire à la sécrétion de la progestine.

Quels sont maintenant, considérées dans leur ensemble, les perturbations que subit le cycle de la vitamine C dans l'organisme maternel? Guggisberg a montré que la concentration sanguine d'acide ascorbique était souvent très basse au cours de la grossesse. Ce même auteur a étudié l'élimination

urinaire de cette vitamine pendant la gestation: il mit trois groupes, d'une vingtaine de femmes chacun, à un régime alimentaire identique; toutes reçurent 200 mgr. d'acide ascorbique intra-veineux. Dans le premier groupe il s'agissait de femmes qui n'étaient pas enceintes, dans le deuxième de femmes aux diverses périodes de la gestation, dans le troisième enfin de femmes qui allaitaient. Or dans le premier groupe l'élimination fut de beaucoup la plus élevée; elle atteignit et dépassa 120 mgr. dans la journée; dans le second groupe l'élimination ne s'éleva pas au-dessus de 60 mgr., enfin dans le troisième elle resta aux environs de 30.

Guggisberg, en se basant sur cette étude de la vitaminémie et sur ce test d'élimination urinaire provoquée, put conclure à un état de précarance au cours de la gestation.

Pourtant, selon Mouriquand et Bezsonoff, le fœtus aurait le pouvoir de faire la synthèse de sa vitamine C, et il exercerait même, de ce fait, une action protectrice sur l'organisme de la mère; le taux de l'acide ascorbique fœtal avait semblé assez indépendant de l'alimentation maternelle, ce qui constituait un argument en faveur d'une synthèse.

Cette opinion n'est évidemment pas admise par Guggisberg, et la plupart des auteurs la récusent.

Quelle est, en dernier lieu, dans l'organisme maternel, la destinée de cette vitamine dont le cycle est ainsi perturbé? En dehors du corps jaune qui, nous l'avons vu, en absorbe une partie, le placenta peut en contenir jusqu'à 25 mgr. par 100 gr. de tissu, c'est-à-dire environ le même taux que le foie. Pendant la

lactation enfin, bien que l'acide ascorbique sanguin reste encore très bas, il ne passe dans le lait qu'assez peu de vitamine C: environ 40 à 50 mgr. par litre. Cette quantité serait d'ailleurs insuffisante s'il n'y avait pas, chez l'enfant, les importantes réserves sur lesquelles nous reviendrons.

Vitamine D.

On ne connaît pour ainsi dire rien sur le métabolisme de la vitamine D au cours de la gestation.

Il est possible que l'organisme maternel en soit souvent déficitaire, et des maladies gravidiques telles que l'ostéomalacie pourraient alors s'apparenter aux avitaminoses.

Selon Guggisberg, le fœtus n'en possède pas de réserves.

On sait que le lait en contient des quantités appréciables; cependant, cette quantité seule ne serait pas suffisante pour préserver le nourrisson du rachitisme, si le lait n'apportait par ailleurs un régime parfaitement équilibré en calcium et en phosphore.

CHAPITRE VI

LE METABOLISME DES VITAMINES CHEZ L'ENFANT.

On sait que les vitamines jouent un rôle particulièrement important dans les organismes en croissance. C'est donc surtout chez l'enfant que l'apport alimentaire en vitamines doit absolument couvrir les besoins sous peine de voir apparaître des phénomènes de carence. Nous allons envisager successivement le métabolisme des vitamines chez le fœtus, chez le nouveau-né, pendant la lactation et après le sevrage.

Chez le fœtus.

Pendant toute la vie intra-utérine, c'est la circulation de la mère qui, à travers le placenta, fournit au fœtus ses matériaux nutritifs : il doit en être ainsi pour les vitamines. Il semble bien, en effet, d'après les recherches de Gaechtgens, que toutes les vitamines passent à travers le placenta.

Nous allons étudier la teneur en vitamines des différents organes fœtaux :

En ce qui concerne la vitamine A, Débré et Busson avaient pensé que le foie fœtal ne contenait que des traces de cette substance ; par contre, Vogt, Wilson et Green estiment que le fœtus possède une importante réserve hépatique de ce corps, et pour eux

cette réserve s'accroît jusqu'à la naissance. A ce moment-là on peut en trouver jusqu'à 10.000 unités par 100 gr. de tissu. Guggisberg a confirmé récemment cette opinion aussi bien avec la méthode chimique qu'avec celle de la carence.

Pour ce qui est des vitamines B, il ne semble pas que l'organisme foetal possède un dépôt de ces corps. Le placenta en est d'ailleurs très pauvre.

Nous en arrivons à la question de la vitamine C qui, nous l'avons vu, est extrêmement controversée. Selon Mouriquand et Bezsonoff, le fœtus posséderait donc le pouvoir de synthétiser l'acide ascorbique, et non seulement il n'en emprunterait pas à l'organisme maternel, mais il pourrait même le protéger contre la carence gravidique. Mais la plupart des auteurs, et en particulier Guggisberg, nient ce pouvoir de l'organisme et affirment que ses réserves en vitamine C viennent intégralement de la mère.

Quoiqu'il en soit, ces réserves sont importantes. Elles augmentent pendant les quatre premiers mois de la vie intra-utérine, puis décroissent, non seulement jusqu'à la naissance, mais même jusqu'à la fin de la vie. Voici à cet égard quelques chiffres, d'après Giroud, donnant, selon l'âge, la teneur en acide ascorbique des surrénales:

Fœtus de 5 mois.....	182 mgr. pr. 100 gr.	
Nouveau-né.	70	—
Enfant.	50	—
Adulte.	40	—
Vieillard	10	—

Les réserves n'existent pas seulement dans les surrénales, mais aussi dans le foie et dans le rein.

On ne sait rien sur la vitamine D chez le fœtus. Il ne semble pas qu'il se constitue de réserves de cette substance pendant la vie intra-utérine.

Au moment de la naissance.

Nous serons très brefs sur cette période où les éléments de métabolisme recueillis pendant la grossesse ne font que se confirmer.

Chez l'enfant nouveau-né, il y a une réserve hépatique de vitamine A, réserve qui serait peu importante pour Busson, qui est très importante pour Guggisberg.

Il n'existe pas de réserve connue des vitamines B.

L'enfant nouveau-né est riche en acide ascorbique, moins cependant que le fœtus.

On ne sait rien sur les dépôts possibles de vitamine D.

Chez le nourrisson.

Le métabolisme vitaminique du nourrisson est entièrement sous la dépendance de l'allaitement, que celui-ci soit maternel ou artificiel. D'après Bezsonoff, le pouvoir de synthèse qu'il reconnaît à l'organisme fœtal pour l'acide ascorbique, serait conservé pendant la première année de la vie, mais cette opinion étant loin d'être partagée par tous les auteurs, nous la laisserons de côté ici.

Selon Busson, les réserves hépatiques du nourrisson en vitamine A sont encore peu importantes, mais elles sont cependant plus abondantes que pendant la vie fœtale et qu'au moment de la naissance. Les auteurs qui ont constaté une réserve fœtale assez consi-

dérable en facteur A, sont d'accord également pour admettre que celle-ci augmente, du moins lorsque l'enfant est convenablement alimenté. Le lait maternel, en effet, contient largement assez de vitamine A pour les besoins de l'enfant et permet même la constitution d'un dépôt.

Par contre, la teneur en vitamine C va en diminuant chez le nourrisson. Cette diminution est en grande partie sous la dépendance de l'alimentation, tout au moins dans les organismes carençables comme celui de l'homme.

Enfin, en ce qui concerne les vitamines B1, B2, et D, nous devons avouer notre ignorance. Pour cette dernière, notons encore les rapports étroits de son métabolisme, avec le rayonnement solaire d'une part, avec l'équilibre phospho-calcique de l'alimentation d'autre part.

Après le sevrage.

L'installation d'un régime alimentaire mixte, comportant en particulier de l'œuf et des éléments végétaux, transforme complètement le métabolisme vitaminique du nourrisson et tend à le rendre semblable à celui de l'adulte que nous avons vu en détail dans les chapitres précédents.

Selon Busson, la réserve hépatique en vitamine A subirait une augmentation considérable, mais il faut tenir compte que pour cet auteur, le foie fœtal et celui du nouveau-né ne contiendraient que des traces de cette substance.

CHAPITRE VII

METABOLISME DES VITAMINES ET PATHOLOGIE.

En dehors des maladies par carence, classiques et de plus en plus rares, toutes les applications pathologiques de la doctrine vitaminique sont encore à faire. De nombreuses hypothèses ont été formulées, mais aucune d'entre elles n'a encore reçu de confirmation certaine. Nous ne pouvons d'ailleurs qu'effleurer ici cette question qui risquerait de nous sortir des cadres que nous nous sommes fixés.

D'après certaines constatations, il semble bien que l'homme, même en apparence normalement alimenté, puisse présenter des carences latentes ou précarences. Ces états pourraient se manifester sous des formes qui sont assez différentes de la description classique des avitaminoses.

En ce qui concerne par exemple l'acide ascorbique, les dosages de Giroud ont montré que les chiffres trouvés chez l'homme sont toujours notablement inférieurs à ceux que l'on constate chez les animaux non carencables ou chez le cobaye saturé en vitamine C. Ainsi, chez l'homme, on trouve dans les surrénales au maximum 50 mgr. de cette substance pour 100 gr. de tissu, parfois même seulement 7 mgr.,

tandis que les animaux qui synthétisent cette vitamine en présentent une quantité trois fois supérieure. Loeper, Chabrol, Cottet et Lesure ont trouvé dans le foie une moyenne de 15 mgr., alors que la teneur du foie en ascide ascorbique est deux fois plus élevée chez les animaux qui ne peuvent être carencés.

Un certain nombre de recherches cliniques, basées sur la fragilité capillaire, confirment les données de ces dosages et le préscorbut existerait dans les classes pauvres, dans la proportion de 18 % selon Goethlin, de 35 à 66 % selon Dalldorf.

Un des meilleurs tests pour apprécier les hypovitaminoses C serait l'élimination urinaire provoquée: les individus saturés d'acide ascorbique élimineraient la plus grande partie de la substance injectée, alors que ceux qui sont carencés en retiendraient une proportion plus ou moins grande selon l'état de leur carence.

D'autres auteurs ont insisté sur les carences latentes en vitamine A, en vitamine B1, et en vitamine D. Il y aurait une étude particulièrement intéressante à faire, en rapport avec le métabolisme de la vitamine A: Chevalier a constaté qu'une certaine proportion des cobayes était incapable d'effectuer la transformation du carotène en vitamine A. Il n'est pas impossible que cette inaptitude puisse exister, dans certains cas, chez l'homme, et arrive à réaliser un état de carence sans insuffisance d'apport alimentaire. Certains troubles visuels tels que l'héméralopie, quelques cas d'anémie ou de sclérose médullaire, pourraient ainsi relever de cette pathogénie.

Egalement, certaines polynévrites, de diagnostic

étiologique imprécis, pourraient être dues à une carence en vitamine B1. Comme l'a montré Mme Randoïn, les besoins de l'organisme en cette vitamine sont considérablement augmentés par le travail musculaire. Or il se pourrait bien que chez certains sujets déjà insuffisamment pourvus en vitamine B1, les besoins fussent accrus d'autant et donnent alors lieu à l'apparition de phénomènes névritiques.

Comme on vient de le voir, il s'agit dans tout cela d'hypothèses, et seules des recherches à venir pourront les vérifier et en assurer des applications de plus en plus larges.

CONCLUSIONS

1° Presque toutes les vitamines importantes étant actuellement connues au point de vue de leur constitution chimique, on a abordé l'étude de la destinée de ces corps dans l'organisme. Etant par définition puisées dans l'alimentation, les vitamines parcourent un véritable cycle métabolique, puis se trouvent éliminées.

2° La vitamine A résulte de la transformation dans les tissus animaux d'une provitamine, le carotène. En cas d'apport alimentaire suffisant, le foie contient des réserves importantes de cette vitamine qui est mise en liberté au fur et à mesure des besoins des tissus. L'élimination normale de cette vitamine est inconnue, sauf pendant la grossesse et la lactation où on la retrouve dans l'urine et dans le lait.

3° La vitamine B1 s'accumule dans l'organisme, surtout au niveau du tissu nerveux. Son élimination se fait par l'urine. La vitamine B2 s'accumule dans le rein, le foie et le cœur et s'élimine également par l'urine.

4° C'est le métabolisme de la vitamine C qui est le mieux connu. Cette substance se trouve dans les différents organes à un taux relativement fixe à travers toutes les espèces animales. Les glandes endocrines,

comme la cortico-surrénale, l'hypophyse et le corps jaune sont les plus riches. L'acide ascorbique s'élimine entièrement par l'urine.

5° La vitamine D naturelle résulte de l'irradiation du déhydrocholestérol. Celui-ci s'accumule surtout au niveau de la peau où il subit l'action des rayons solaires.

6° Nous avons envisagé le métabolisme des vitamines au cours de la grossesse et la lactation. D'une façon générale, les besoins vitaminiques sont fortement augmentés dans ces circonstances. L'acide ascorbique du sang est très bas, l'élimination urinaire de ce corps baisse et les réserves tissulaires s'épuisent, sauf dans le corps jaune qui est le siège d'une augmentation considérable. C'est le fœtus qui semble bénéficier des pertes vitaminiques de la mère.

7° Nous avons examiné quelques hypothèses concernant les perturbations pathologiques du métabolisme des vitamines.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de Thèse,*

M. LOEPER

Vu : *Le Doyen,*

M. TIFFENEAU.

BIBLIOGRAPHIE

- BEZSSONOFF. — *Bull. Soc. Chim. biol.* 1934, t. 16, p. 1160.
- BUSSON. — *Le métabolisme et le rôle du facteur A.* Paris, 1933.
- CHEVALIER. — *La vitamine A.* Rapport au Congr. fr. de Physiol., Louvain, 1938.
- CHEVALIER ET CHORON. — *C.R. Soc. Biol.* 1937, t. 124, p. 743.
- DEBRE ET BUSSON. — *Monde Méd.*, juin 1936.
- DRIGALSKI. — *Ztschft. f. Vitaminforschung* 1935, t. 4, p. 128.
- EULER. — *Ergebn. der Physiol.* 1932, t. 39, p. 394.
- GAEHTGENS. — *Arch. Gynäkol.* 1937, t. 164, p. 398.
- GIROUD. — *Ergebn. der Vitamin u. Hormonforschung*, 1938, t. LI, p. 68.
- GLANZMANN. — *Ergebn. Vit. u. Horm.fschg.* 1938, t. I, p. 1.
- GOTHLIN. — *Nature*, 1934, t. 134, p. 569.
- GOUREVITCH. — *Bull. Soc. Chim. biol.* 1937, t. 19, p. 125.
- GREEN ET MELLANBY. — *Brit. Journ. exper. Path.* 1930, t. 2, p. 81.
- GUGGISBERG. — *Die Bedeutung der Vitamine für das Weib.* Berlin, Urban, 1935.
- HARRIS ET LEONG. — *The Lancet*, 1936, p. 686.
- JAVILLIER. — *Vitamines et hormones.* Cours de Chimie biol. Inst. Pasteur, 1937-38.
- KAUFFMANN ET DRIGALSKI. — *Klin. Woch.* 1933, p. 306.

- LOEPER, CHABROL, COTTET ET LESURE. — C.R. Soc. Biol. 1936, t. 122, p. 388.
- MAI. — *Abhandl. Kinderhk.* 1937, p. 45.
- MOORE. — *Biochem. Journ.* 1932, t. 26, p. 1.
- MOURIQUAND, GILLET ET CŒUR. — *Presse Méd.* 1935, p. 1577.
- RANDOIN. — *Monde Méd.*, juin 1936.
- ROEHMER, BEZSSONOFF ET STOERR. — C.R. Soc. Biol. 1936, t. 121, p. 986.
- SCHNEIDER ET WIDMANN. — *Klin. Woch.* 1935, p. 670.
- SIVADJIAN. — *La chimie des vitamines et des hormones.* Paris, Gauthier-Villars, 1938.
- VOGT. — *Münch. Med. Woch.* 1931, p. 1748.
- WESTENBRINK. — *Arch. néerl. Physiol.* 1934, t. 19, p. 116.
- WENDT. — *Klin. Woch.* 1936, p. 222.
- WILLIAMS. — *Ergenb. Vit. u. Hormfischg.* 1938, t. 1, p. 213.
- WILSON. — *Biochem. Journ.* 1927, t. 21, p. 1054.
- WINDAUS. — *Merck's Jahresber.* 1936, t. 50, p. 3.

